

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK
DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

Direktor: Professor Dr. Voit

Klinische Funktionsprüfungen
des carddiopulmonalen Systems
unter Einwirkung von Agilantien der Oxa-
zolidin- und Pyrrolidino-pentan Gruppe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von

RAINER BLÜMLER
aus Mainz

Mainz 1964

1965



AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK
DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

Direktor: Professor Dr. Voit

Klinische Funktionsprüfungen
des cardiopulmonalen Systems
unter Einwirkung von Agilantien der Oxa-
zolidin- und Pyrrolidino-pentan Gruppe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von

RAINER BLÜMLER
aus Mainz

Mainz 1964

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK
DER JOHANNES GUTENBERG UNIVERSITÄT MAINZ

Dozent: Professor Dr. Voit

Klinische Funktionsstörungen
des kardiorespiratorischen Systems
unter Einwirkung von Agglutin der Oxa-
zolidin- und Pyrimidin-nucleon Gruppe

HAUPTAUFGABE: DISSEMINATION

zur Erzeugung der Oxa-
zolidin- und Pyrimidin-nucleon Gruppe

der Hohen Med. Fakultät Mainz

der Johannes Gutenberg Universität Mainz

Mainz

verfertigt von

RAINER BLUMER

aus Mainz

Dekan: Professor Dr.med. Korting
Referent: Professor Dr.med. Knick
Korreferent: Professor Dr.med. Voit
Tag der mündl. Prüfung: 13. Dezember 1965

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor
Dr. K n i c k , den Herren Privatdozenten
Dr. A b e l und Dr. W a g n e r , sowie
Herrn Dr. I m m e l für die bereitwillige
Unterstützung bei der Durchführung meiner
Arbeit.

I n h a l t

	Seite
A) Einleitung	1
1. Allgemeines über Psychoanaleptika, speziell Psychotonika	
2. Zur allgemeinen Anwendung der Psychoanaleptika, speziell der Psychotonika	3
3. Wirkung der Psychotonika	4
4. Probleme der klinischen Prüfung	5
5. Besprechung einiger Psychotonika	7
a) Coffein	7
b) Glutaminsäure	7
c) Weckamine	8
d) Preludin ^(R)	9
B) Klinisch-experimentelle Untersuchungen	11
I. 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin (Tradon ^(R))	11
1. Pharmakologie des 5-Tolyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin	11
a) Chemie	
b) Tierversuch	12
2. Klinische Daten	12
a) Wirkung auf das Zentralnervensystem	12
b) Anwendungsgebiete	15
c) Nebenwirkungen	15
II. 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentanhydrochlorid, das unter der Versuchsbezeichnung 84/1983 F IV von der Wander GmbH entwickelt wurde	16
1. Pharmakologie	16
a) Chemie	16
b) Tierversuche	17
2. Klinische Daten	17
a) Wirkung auf das Zentralnervensystem	17
b) Anwendungsgebiete	18
c) Nebenwirkungen	18
III. Tradon ^(R) und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-Pentanhydrochlorid in der Verkehrsmedizin	19

	Seite
IV. Eigene Untersuchungen	21
1. Methoden	
a) Spiroergometrie-Methodik	22
b) Reaktionsgerät nach RIEFFERT	23
c) Klinische Prüfung und Selbstversuch	24
d) Versuchsgruppen	25
e) Ergebnisse der klinischen Prüfung	27
f) Ergebnisse der Selbstversuche	31
g) Ergebnisse der spiroergometrischen Untersuchungen	31
i) Diskussion der Ergebnisse	33
C. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	35
D. Anhang	
Literatur	42

A) E i n l e i t u n g

Der Begriff "Psychopharmakon", unter dem man einen Stoff versteht, der eine selektive Wirkung auf die psychischen Funktionen ausüben soll, ist erst in den letzten Jahren geprägt worden. Für die Psychiatrie bedeutete die Einführung des Phenothiazinpräparates Chlorpromazin in die Therapie durch die französischen Psychiater DELAY und DENIKER im Jahre 1952 einen großen Fortschritt. War es doch damit gelungen, die sogenannten klassischen Behandlungsverfahren, wie z.B. die Insulin-Coma-Therapie, durch eine rein medikamentöse abzulösen. Nach den Anfangserfolgen der Psychiatrie mit diesen Präparaten wurden weitere psychotrope Substanzen entwickelt, die Indikationen für fast alle medizinischen Gebiete abgeben. So hat sich heute nicht nur der Psychiater, sondern auch der Internist, der Gynäkologe, Chirurg, Dermatologe und Praktiker mit ihren Indikationen, Wirkungen und Nebenwirkungen abzugeben. Inzwischen ist eine solche Zahl neuer Präparate von der pharmazeutischen Industrie entwickelt worden, daß die Angaben über ihre Verwendung und die über sie veröffentlichte Literatur kaum mehr zu übersehen sind.

Die folgende Darstellung in der Tabelle schließt sich an die Klassifizierung von DELAY und THUILLIER an in der Fassung von HEINRICH und soll eine Übersicht über die wichtigsten psychotropen Substanzen geben.

I. Psycholeptika

a) Neuroleptika

Phenothiazin-
derivate
bzw. chemisch
ähnliche Ver-
bindungen
Rauwolfia-Al-
kaloide

b) Tranquillizer

Meprobamat
Bizyklische
Verbindungen
Librium (R)
Calciumbromid
Hopfenextrakte

c) Hypnotika

Barbitur-
säure-
abkömmlinge
Paraldehyd

II. Psychoanaleptika

a) Psychotonika	b) Thymoleptika	c) Euphorika
Weckamine	Monoaminox- dasehemmer	Alkohol
Ritalin (R)	Tofranil (R)	Opium
Preludin (R)	Triptyzol (R)	Morphin
Tradon (R)		Cocain
Metrotonin (R)		N ₂ O
Glutaminsäure		
Coffein		
Vitamine		
Hormone		

III. Psychodysleptika

a) Halluzinogene Substanzen	b) Depersonalisantia
Meskalin	Lysergsäurediäthyl- amid (LSD)
Haschisch	Psilocybin
Dibenamin	

1. Allgemeines über Psychoanaleptika, speziell Psychotonika

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Substanzen 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin (Tradon^(R)) und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid (Präparat Nr. 84/1983 F IV der Dr. A. Wander GmbH) rechnen zur Gruppe der Psychotonika. Sie sind definiert als Stoffe, die die psychische Leistungsfähigkeit steigern.

Daß heute auch die Psychotonika einen so großen Raum innerhalb der pharmazeutischen Forschung und Produktion einnehmen, ist möglicherweise nicht nur als Folge einer gesteigerten Interessennahme einzelner medizinischer Disziplinen an diesen Substanzen zu betrachten, sondern auch als zeitgeschichtliches Phänomen anzusprechen. Eindeutig erkannte der Psychologe HELLPACH schon im Jahre 1941, daß die geschichtliche Neuzeit sich immer einseitiger zu dem Leistungszeitalter der Weltgeschichte zu entwickeln droht. Von Jahr zu Jahr wird es immer deutlicher, wie sehr diese Charakterisierung zutrifft. Die Diskre-

panz zwischen menschlicher Leistungsfähigkeit und den gestellten Anforderungen war nie größer als heute. Das Endresultat ist eine Überforderung des menschlichen Organismus, die in erster Linie die psychische Leistungsfähigkeit in Mitleidenschaft zieht. So wie man im Mittelalter das Elixier, das ewige Jugend schenken sollte, erhoffte, sucht man heute nach Substanzen, die die psychische Leistungsfähigkeit positiv beeinflussen sollen.

2. Zur allgemeinen Anwendung der Psychoanaleptika, speziell der Psychotonika

Psychische Störungen sollten nach Möglichkeit psychagogisch behandelt werden. Aus verschiedenen Gründen ist jedoch häufig dieser Weg für den Arzt nicht beschreitbar, so daß ihm keine andere Wahl bleibt, als zunächst medikamentös einzugreifen. Kritik und strenge Indikation müssen jedoch gewahrt bleiben insofern, daß die Medikation nicht zur Beruhigung des Arztes erfolgt.

Welche allgemeinen Kriterien bieten sich nun für die Anwendung von Psychotonika? Legen wir einige Überlegungen von M.PFLANZ zugrunde, dann dürfen wir in folgenden Situationen ein psychotropes Medikament anwenden:

- a) Bei psychischen Symptomen, die eindeutig auf eine organische Krankheit zurückgeführt werden können.
- b) Bei Störungen der innerlichen Verarbeitung von psychischen Konflikten.
- c) Bei Störungen der Leistungsfähigkeit.

Überwiegend sind es Störungen der Leistungsfähigkeit, im Sinne einer seelischen "Niederspannung", die eine medikamentöse Hilfestellung veranlassen. Sie sind charakterisiert durch Schwankungen des Antriebs und der Affektivität, wie sie aus der eigentlichen psychischen Veranlagung des Betreffenden nicht zu erwarten sind.

Haben wir es mit hyperdynamischen Störfaktoren zu tun, wie Reizbarkeit, Unruhe usw., so werden wir versuchen, durch Psycholeptika eine dämpfende Wirkung auf die Psyche zu erzielen.

Überwiegen hypodynamische Symptome, wie allgemeine Unlust, Gefühl der Leere, allgemeines Unbehagen usw., so sind Psychotonika indiziert. Hiermit ergibt sich ein weites Indikationsgebiet für Psychotonika. Hypodynamische Symptome bei Verlust der Leistungsfähigkeit können wir oft beobachten. Sei es nun, daß sie Folge einer Überforderung der psychischen Energie des einzelnen durch berufliche oder soziale Belastungen sind, oder daß sie im Gefolge von organischen Krankheiten auftreten. Letzteres wird in erster Linie den Indikationsbereich der Psychotonika für den Kliniker bestimmen; erfordern doch die bei einer Reihe von Krankheiten auftretenden hypodynamischen Symptome, wie z.B. die Müdigkeit und Antriebsarmut nach überstandenen Infektionskrankheiten wie einer Viruspneumonie oder die Mutlosigkeit nach einer Amputation, sein therapeutisches Eingreifen.

3. Wirkung der Psychotonika

Befassen wir uns mit der Wirkungsweise der Psychotonika, so sind wir, ähnlich wie der Naturwissenschaftler, mit einem Energieproblem konfrontiert, denn wir werden immer dann mit Psychotonika medikamentös eingreifen, wenn die psychischen Antriebsimpulse nur Energiereserven sind. Eine Aussage über die noch vorhandene potentielle psychische Energie fällt uns aber im Vergleich zum Naturwissenschaftler ungleich schwerer, da es sich hier um eine substanzlose Größe handelt, die sich weder apparativ, noch rechnerisch erfassen läßt. Dennoch geben uns die Erfahrungen der Leistungspsychologie und Psychopathologie eine Vorstellung über den Sitz und Ursprung der seelischen Kräfte. Insbesondere durch die Lokalisation des Antriebssystems haben wir eine klarere Vorstellung über die Angriffspunkt der Psychotonika gewonnen. Als Angriffspunkte

einer Reihe von Psychotonika, wie z.B. der Weckamine, gelten heute bestimmte Stammhirn- und Stirnhirnareale, während andere Psychotonika, wie z.B. Tradon^(R), sekundär durch Herabsetzung der cortincalen Hemmung die Antriebsimpulse in den tieferen Schichten freisetzen (H.RADTKE). Substanzen, wie die Weckamine, haben ihren Angriffspunkt aber nicht nur am Antriebssystem, sondern beeinflussen durch ihren Angriff am Stammhirn vegetative Funktionskreise, so daß unerwünschte und nachteilige Begleitreaktionen auftreten. Die intensive Suche nach Substanzen, die ausschließlich auf das Antriebssystem einwirken, ist somit verständlich.

Die Wirkung der Psychotonika ist weitgehend mittelgebunden. Auch ihre langfristige Verabreichung führt zu keiner Umstellung der zentral-vegetativen Regulation, wie sie besonders nach Neuroleptika und Antidepressiva gesehen werden. (SELBACH). Von praktischer Bedeutung ist die Tatsache, daß die psychotrope Wirkung der Psychotonika von Gesunden im allgemeinen als angenehm empfunden wird, während die Befindlichkeitsänderungen nach Neuroleptika von Gesunden als störend und unangenehm geschildert werden. Hierin wurzelt auch die Gefahr einer möglichen Suchtgewöhnung bei unkontrollierter Medikation der Psychotonika. Von den Neuroleptika sind bisher eindeutige Fälle von Suchtgewöhnung trotz ihrer umfangreichen Anwendung nicht berichtet worden.

4. Probleme der klinischen Prüfung

Es ist eine bekannte Tatsache, daß das psychische Wirkungsbild eines Pharmakons oft mit den erwarteten Veränderungen kontrastiert. Das bedeutet zunächst - einschränkend -, daß nicht jede auf die Gabe eines Pharmakons auftretende Veränderung unbedingt einer spezifischen pharmakologischen Wirkung zugeschrieben werden kann, hauptsächlich aber, daß das psychische Wirkungsbild durch Faktoren bestimmt wird, die in keinem direkten Zusammenhang mit dem Mittel stehen. Diese Veränderungen können unter Umständen so ausgeprägt sein,

daß das psychische Wirkungsbild in völligem Gegensatz zu dem erwarteten steht. Diese mittelunabhängigen Faktoren haben ihre Ursache teils in somatisch-vegetativen Bedingungen seitens des Patienten, teils in psychischen Bedingungen, die ihren Ausdruck im Patient-Arzt-Verhältnis finden. Den sichtbarsten Beweis dafür, wie sehr das spezifische pharmakologische Wirkungsbild durch psychische Faktoren alteriert werden kann, liefert die Wirkung von Placebo-Präparaten, denn je nach dem Grade der Suggestibilität des Patienten und dem suggestiven Verhalten des Arztes in bezug auf das zu untersuchende Medikament können sich auch die gefundenen Ergebnisse verhalten.

Wie lassen sich nun diese subjektiven Fehlerquellen ausschalten?

Im einfach-blinden Versuch mit einem Leermittel als Vergleich gelingt es, die subjektiven Erwartungen des Patienten zu beseitigen. Bei diesem Vorgehen bleiben aber die unbewußten Erwartungen, die der Untersucher mit dem zu untersuchenden Medikament verbindet, und die somit seinen therapeutischen Enthusiasmus mitbestimmen, unberücksichtigt. Um diese subjektiven Fehlerquellen von der Seite des Arztes auszuschließen, wurde der doppelte Blindversuch bei der Arzneimittelprüfung eingeführt. Bei dieser Prüfung wissen weder Arzt noch Patient, ob zu einem bestimmten Zeitpunkt das zu prüfende Medikament oder aber eine im pharmakologischen Sinne unwirksame Substanz gegeben wird. Durch diese Prüfungsmethode wird über die unbewußten Erwartungen auch die unbewußte Haltung des Arztes ausgeschaltet, und somit ein objektives Urteil über die Wirkungen eines Medikamentes ermöglicht. Die Wichtigkeit und Notwendigkeit dieser Methode wurde immer wieder betont (GRAFENSTEIN und KUSCHINSKY). Jedoch weist MARTINI darauf hin, daß die Unentbehrlichkeit des doppelten Blindversuchs noch nicht eindeutig erwiesen ist. Nach ihm können durch den doppelten Blindversuch nicht die Redlichkeit der Autoren und ihre Erziehung zu wissenschaftlichen Arbeiten ersetzt werden.

5. Besprechung einiger Psychotonika

Im folgenden sollen die Eigenschaften einiger Substanzen aus der Gruppe der Psychotonika kurz dargestellt werden.

a) Coffein

Das Coffein ist eine Substanz mit zentral stimulierendem Effekt. Es behebt in relativ milder Weise akute Ermüdungserscheinungen für eine gewisse Zeit, bewirkt raschere und klarere Gedankenassoziationen. Am Abend eingenommen kann Coffein den Eintritt des Schlafes verzögern. Dosen über 200 mg können einen leichten Tremor, Unruhe und Gedankenflucht hervorrufen. Menschen, bei denen eine ungünstige, vegetative Ausgangslage besteht, können durch relativ geringe Coffeindosen einen starken Sympathikusreiz erleiden, der sich in starkem Herzklopfen, einem Schweißausbruch und dem unangenehmen Gefühl der inneren Unruhe äußert.

Die Wirkung des Coffeins auf den Kreislauf ist komplex. Sie betrifft die peripheren Gefäße, die Gefäßzentren, das Vaguszentrum und das Herz (MOLLER).

b) Glutaminsäure

Die Diskussion über psychische Stimulantien soll mit der Glutaminsäure fortgesetzt werden. Kurz nach dem zweiten Weltkrieg wurde diese Substanz mit großem Optimismus zur Behandlung der Intelligenzzunahme bei minderbegabten Kindern eingesetzt. Heute herrscht allgemein die Überzeugung, daß der Glutaminsäure allenfalls ein gewisser antriebssteigernder Effekt zukommt. Leichte nervöse Erschöpfungszustände mit Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche und Antriebsmangel sind Indikationen, die für die Glutaminsäure in Betracht kommen.

c) Weckamine

Weitere zur Gruppe der Weckamine gehörende stimulierende Substanzen sind Amphetamin (Benzedrin^(R)) und Methamphetamin (Pervitin^(R)). Die zentrale Erregung ist hier wesentlich ausgeprägter als bei den beiden bisher besprochenen Stimulantien. Das pharmakologische Wirkungsbild von Amphetamin und Methamphetamin stimmt im großen und ganzen überein. Nach MOLLER führen Dosen von 5-20 mg zu einer angeregten, leicht euphorischen Stimmung, zu vermehrter Arbeitslust, größerem Selbstvertrauen und einem dadurch bedingten Rededrang. Leistungspsychologische Untersuchungen von H. und E. DÜKER mittels eines von diesen Autoren entwickelten Rechentestes ergaben eine Zunahme der Leistung sowohl in quantitativer wie in qualitativer Hinsicht. Besonders ausgeprägt ist die Leistungssteigerung bei ermüdeten Personen, indem die durch Ermüdung herabgesetzten Werte der Leistung auf normale Werte gebracht werden, wie sie für den Betreffenden in ausgeruhtem Zustand gelten (PELLMONT).

Hervorzuheben ist die erhebliche Wirkung auf den Kreislauf. Nach einer Dosis von 20 mg per os wird bei gesunden Menschen das Herzminutenvolumen um 30-90 % erhöht (BERGGREN und SÖDERBERG).

Amphetamin und Methamphetamin bewirken, in geringen Dosen vor den Mahlzeiten eingenommen, eine starke Abnahme des Körpergewichtes. Die Wirkung beruht nicht auf einer Steigerung des Grundumsatzes oder einer vermehrten Wasserabgabe, sondern auf einer Verminderung des Appetits durch direkten zentralen Angriff. Eine ausgezeichnete Wirkung zeigen Weckamine bei der Behandlung der Narkolepsie und dem postencephalitischen Parkinsonismus. Die therapeutische Anwendung dieser Substanzen sollte aber wegen der großen Suchtgefahr nach Möglichkeit eingeschränkt werden.

d) Preludin^(R)

Preludin^(R) (2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazinhydrochlorid) bewirkt eine ausgesprochene psychische Leistungssteigerung. Erstaunlich ist die lange, bis zu 7 Stunden anhaltende Wirkungsdauer nach Einnahme von 1 1/2 Tabletten. Auch wird die feinmotorische Körperbeherrschung im Gegensatz zu Coffein nach Medikation mit Preludin^(R) in keiner Weise beeinträchtigt (G.Lienert). Preludin^(R) beeinflusst auch die Stimmungslage im Sinne einer Lockerung und heiteren Beschwingtheit.

Unter den Abmagerungsmitteln steht Preludin^(R) heute mit an vorderster Stelle. Eine Suchtgefährdung ist erwiesen (E. RADMAYER). Über eine eindrucksvolle Halluzinose nach Preludinabusus berichtete K.SIMMA.

Die Gruppe der Psychotonika wurde in den letzten Jahren durch das der Oxazinreihe entstammende 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin (Tradon^(R)), durch das Camphan-Derivat 2-Äthylamino-3-tolyl-norcamphan-hydrochlorid (Reaktiv^(R)) und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid (Präparat Nr. 84/1983 F IV der Wander GmbH) wesentlich erweitert. In bezug auf ihre zentral stimulierende Wirkung zeigen die letztgenannten Medikamente wenig Unterschiede.

Für Tradon^(R) und für das Präparat Nr. 84/1983 F IV der Wander GmbH wurde von verschiedenen Untersuchern (B.KNICK, E.A.FRANKE und H.BUNKA) keine nennenswerte Beeinflussung des Kreislaufsystems bei normaler Dosierung gefunden.

Bei intensiverer Beschäftigung mit den Wirkungen dieser Substanzen - also dem Gefühl, unter ihrer Einwirkung körperlich leistungsfähiger zu sein - stellt sich zwanglos die Frage, ob sich dementsprechend auch unter physischen Höchstleistungen eine zusätzliche Wirkung auf die Funktionen des cardiopulmonalen Systems herausstellen läßt und ob gegebenenfalls eine leistungssteigernde Wirkung durch somatische Effekte erklärbar ist.

Die vorliegende Arbeit sollte einen klinisch experimentellen Beitrag zu dieser Fragestellung in bezug auf die beiden vorgenannten Präparate erbringen.

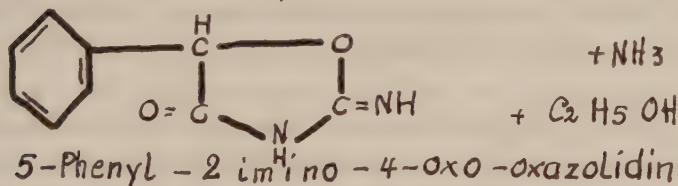
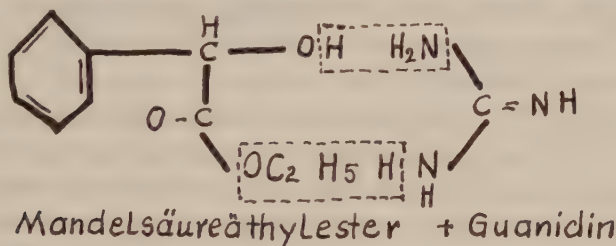
B) Klinisch-experimentelle Untersuchungen

I. 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin (Tradon^(R))

1. Pharmakologie des 5-Tolyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin

a) Chemie

Schon vor 50 Jahren gelang es W.TRAUBE und R.ASCHER, aus Mandelsäureäthylester und GUANIDIN, unter Abspaltung von Ammoniak und Äthylalkohol eine neue Verbindung zu synthetisieren.



Die Aufklärung der molekularen Struktur ergab 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin. Zwar berichteten beide Forscher ausführlich über die Eigenschaften dieser neuen Substanz; eine therapeutische Anwendung sollte sie jedoch erst Jahrzehnte später erfahren. Tradon^(R) ist mit 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin identisch. Es hat die Summenformel C₉H₈N₂O₂ und ist ein schwer lösliches Kristallpulver, dessen Schmelzpunkt bei 238-242° liegt.

b) Tierversuch

Die Bestimmung der akuten Toxizität ergab bei insgesamt 100 Versuchen an Ratten eine Größe von 500 mg/kg. Bei der pharmakologischen Prüfung von Tradon^(R) durch L.SCHMIDT wurde die Effektivdosis für Ratten mit 5 mg/kg ermittelt.

Weiter ergaben die Untersuchungen von L.SCHMIDT, daß Ratten, die eine Dosis von 50 mg/kg erhalten hatten, eine deutliche und anhaltende Erregung zeigten, die anhand von Kurven, die von Zitterkäfigen abgeleitet wurden, zu objektivieren war. Die anregende Wirkung trat nach 45-60 Minuten ein und hielt für 4-5 Stunden an. Vergleichende Untersuchungen mit Coffein über die stimulierende Wirkung von Tradon^(R) ergaben, daß die Wirkung von Tradon^(R) 5 x stärker ist als die von Coffein.

Da einige der therapeutischen zentralanregenden Mittel gleichzeitig als Appetitzügler wirken, wurde Tradon^(R) von L.SCHMIDT daraufhin untersucht. Aus zahlreichen Tierversuchen ging eindeutig hervor, daß es nicht als Appetitzügler wirkt. Im Gegenteil führten bereits geringe Dosen zu einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme.

Auch zeigte Tradon^(R) in Tierversuchen bei intravenöser Zufuhr keine Änderungen der einzelnen Kreislaufkonstanten; nur eine geringfügige Atmungsanregung konnte festgestellt werden.

2. Klinische Daten

a) Wirkung auf das Zentralnervensystem

Subjektive Wirkung. L.SCHMIDT führte selbst Versuche durch und berichtet darüber: "Die erregende Wirkung des 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin auf die Psyche war milde und umso deutlicher, je stärker die Ermüdung war. Unangenehme Wirkungen konnte ich nicht beobachten."

Wenn L.SCHMIDT feststellt, daß die Wirkung der Substanz in Ermüdung deutlicher war, werden wir von vornherein mit dem Problem der 'Ausgangswertregel' WILDERS konfrontiert, nach der "die Therapie eines Mittels sowohl in seiner Intensität als Richtung in hohem Maße von dem momentanen körperlichen und psychischen Zustand abhängen wird, in welchem der Kranke das Mittel einnimmt." Dieser feststehenden Erfahrungstatsache müssen wir uns immer bewußt bleiben, denn es ist kaum möglich, die individuelle Reaktionsbereitschaft der einzelnen Versuchspersonen zu erfassen und mit den Versuchsergebnissen zu koordinieren.

Bei einer Dosierung von 0,01 g hat Tradon^(R) keinen Einfluß auf die Stimmungslage, erst bei doppelter Dosierung ist anfänglich eine leicht negative Stimmungslage zu beobachten, die sich aber innerhalb von fünf Stunden wieder ausgleicht (LIENERT und JANKE). Auch wurde bei Tradon^(R)-Medikation kein euphorischer Zustand gesehen, wie er leider bei anderen Stimulantien gesehen wird. LIENERT und JANKE berichten, daß einzelne Versuchspersonen im unwissentlichen Versuch die beginnende Wirkung als leicht sedativ, die fortschreitende als anregend empfanden.

Zusammenfassend läßt sich die subjektive Wirkung von Tradon^(R) folgendermaßen charakterisieren: Die Wirkung setzt langsam ein, mit einem vorübergehenden leichten sedativen Effekt, und besteht in einer Zunahme an Frische und Lebendigkeit, einer gewissen Steigerung des Antriebs und Erleichterung der gedanklichen Assoziationen. Es fehlt jedoch Euphorie und gesteigertes Lebensgefühl, ebenso das Gefühl der Aufpeitschung und übersteigerten Lebhaftigkeit, wie sie bei der Wirkung von Weckaminen auftreten. Psychomotorische Nebenwirkungen sind nicht festzustellen.

Objektive Wirkung. LIENERT und JANKE stellten eine im Vergleich zu Coffein hohe Steigerung der tachistoskopischen Auffassungsleistung fest. Die Konzentrationsfähigkeit - geprüft im fortlaufenden Rechenversuch - war gesteigert im Vergleich zum Leerversuch. Anhand des Tachistoskopversuches wurde von denselben nachgewiesen, daß die Wirkung von Tradon^(R) im Zustande relativer Ermüdung deutlicher ist, als im Zustande relativer Frische.

RADTKE konnte in elektroenzephalographischen Untersuchungen bei normalen EEG eine aktivierende Wirkung auf die Hirnaktion objektivieren, die sich aber nicht grundsätzlich von der anderer stimulierender Pharmaka unterscheidet. Außerdem konnte er Abwandlungen im Ruhe-EEG nach Tradon^(R) beobachten, die Ähnlichkeit mit der von G.MORUZZI und H.MAGOUN im Tierversuch nach Reizung der Substantia reticularis des Hirnstammes erzielten 'arousal reaction', hatten. Die dem Tradon^(R) zugeschriebene Wirkung könnte somit möglicherweise Ausdruck einer medikamentösen Beeinflussung des aktivierenden Systems der Substantia reticularis sein.

N.ZGAGA konnte in zwei psychotechnischen Testverfahren, dem Bourdon- und Tipp-Test, an Patienten, die in der Nachbehandlung von Schlafmittelintoxikationen standen, eine Zunahme der motorischen Leistung und der Konzentrationsfähigkeit objektivieren. E.A.FRANKE bestätigte anhand von 58 Fällen eines psychiatrischen Krankengutes den antriebssteigernden und belebenden Effekt von Tradon^(R). Echte Psychosen mit Antriebshemmung sprachen auf Tradon^(R) nicht an.

Auffallend für den psychotropen Effekt von Tradon^(R) ist die Diskrepanz zwischen der relativ geringen subjektiven Wirkung und der eindeutig relativ größeren objektiven Wirkung, die bei keinem anderen Stimulans in ähnlicher Weise zu beobachten ist. G.A.LIENERT und W.JANKE deuten diesen überraschenden Effekt von Tradon^(R) in der Annahme einer ambivalenten Wirkung, indem Tradon^(R) einerseits rin-

denerregend, andererseits aber gleichzeitig stammhirndämpfend wirken soll. Diese Hypothese stützen sie noch durch die Tatsache, daß auch bei hoher Dosierung kein Tremor zustandekommt, und daß der eigentlichen stimulierenden Wirkung eine kurze sedative Phase, die allerdings nicht immer zu beobachten ist, vorangeht. F.JOST und J.TUBA konnten einige klinische Ansatzpunkte für diese ambivalente Wirkung an einem psychiatrischen Krankengut gewinnen.

b) Anwendungsgebiete

Tradon^(R) findet umschriebene Anwendungsgebiete in Klinik und Praxis. BUNKA berichtet über eine erfolgreiche Behandlung mit Tradon^(R) in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Er erprobte die Substanz bei klimakterischen Patientinnen mit ausgeprägten vegetativen und psychischen Alterationen, verzögerter postoperativer Rekonvaleszenz und bei Carcinomkranken. Sehr bewährt hat sich das Präparat in der inneren Medizin, deren Indikationsbereich für Tradon^(R) in hirnganisch bedingten Persönlichkeitsveränderungen in der Geriatrie, beim vegetativen Psychosyndrom und psychischen Alterationen bei chronischen Grunderkrankungen von B.KNICK angegeben wird. H.S.FELDMANN konnte bei 1500 Kranken mit Erschöpfungszuständen und exogenen Depressionen gute Erfolge mit Tradon^(R)-Behandlung erzielen.

c) Nebenwirkungen

In Deutschland sind eine Reihe von Präparaten amerikanischen Ursprungs im Handel, die wie Tradon^(R) chemische Abkömmlinge des Oxazolidins sind, z.B. Petidiol (Äthyldimethyloxazolidindion) oder Paradione (Dimethyloxazolidindion). Sie dienen vorwiegend der Pyknolepsie-Behandlung und der Therapie des petit Mal-Anfalls. Diese Präparate müssen hoch dosiert und über Monate gegeben werden, um therapeuti-

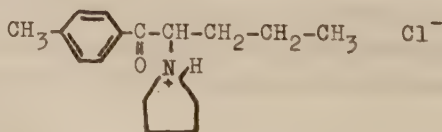
sche Erfolge zu erzielen. Es ist daher nicht verwunderlich, daß bei der Medikation der oben genannten Präparate Störungen des leukopoetischen Systems, Leberschäden und allergische Reaktionen beobachtet wurden. Da nun Tradon^(R) ungefähr 20-50fach geringer dosiert wird, und eine länger andauernde Tradon^(R)-Therapie selten durchzuführen ist, wird schon aus diesen Gründen nicht zu erwarten sein, daß die den Präparaten Petidiol und Paradione zur Last gelegten Unverträglichkeitserscheinungen bei Tradon^(R) zu beobachten sind. Zur Erfassung einer eventuell auftretenden organotropen Wirkung führte B.KNICK klinische, klinisch-chemische, haematologische und stoffwechsel-physiologische Untersuchungen an einem großen Krankengut durch. In keinem Falle ließen sich unerwünschte Nebenwirkungen objektivieren. Auch führte Tradon^(R)-Medikation zu keinen allergischen Reaktionen, Blutdruck- und Kreislaufverhältnisse wurden nicht alteriert, auch ein appetitzügelnder Effekt wurde nicht gesehen. Andere klinische Untersucher beobachteten in keinem Falle unerwünschte Nebenwirkungen (H.S.FELDMANN, E.A.FRANKE, H.BUNKA und N.ZGAGA).

II. 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid, das unter der Versuchsbezeichnung 84/1983 F IV von der Wander GmbH entwickelt wurde

1. Pharmakologie

a) Chemie

1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrro-lidino-n-pentan-hydrochlorid ist ein zentrales Stimulans, das unter der Versuchsbezeichnung 84/1983 F IV von der Wander GmbH entwickelt wurde. Die Summelformel: $C_{10}H_{24}ONCl$. Es hat folgende Strukturformel:



Die reine Substanz ist ein weißes, kristallines Pulver von sehr bitterem Geschmack. In Wasser ist es zu 70 %, in Chloroform zu 100 % löslich.

b) Tierversuche

Die akute orale Toxizität beträgt bei der Maus 350 mg/kg, ist demnach nur halb so groß wie die von Tolyldipyrrolidinopentan (Katovit^(R)). Das Vergiftungsbild bei der Maus zeichnet sich zunächst durch Unruhe und Exzitation aus, auf die Krämpfe und Lähmung folgen. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung. Die therapeutische Breite entspricht der des Tolyldipyrrolidinopentans. Lang dauernde Zufuhr führt bei Ratten zu keiner Veränderung des Körpergewichtes und des Verhaltens. Gegenüber Barbitursäurederivaten zeigt 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidinon-n-pentan-hydrochlorid im Vergleich zu anderen Substanzen (Cardiazol und Coffein) eine günstige analeptische Wirkung.

Versuche unter Placebo-Kontrolle ergaben im EEG einen deutlichen Weckeffekt.

Weitere Tierversuche, die allerdings nur einer kurzen Orientierung dienen sollten, hatten Blutdruckveränderungen gezeigt. Nach niedrigen Dosen wurde eine deutliche Blutdruckerhöhung gesehen, während höhere Dosen eine Blutdrucksenkung hervorriefen.

2. Klinische Daten

a) Wirkung auf das Zentralnervensystem

1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidinon-n-pentan-hydrochlorid und Tradon^(R) unterscheiden sich hinsichtlich ihrer subjektiv und objektiv zu registrierenden Wirkungsweise auf das Zentralnervensystem grundsätzlich nicht. Unter der Medika-

tion von 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrro-lidino-n-pentan-hydrochlorid tritt in analoger Weise zu Tradon^(R) eine merkliche Steigerung des Antriebs und der Apperzeption, sowie eine Zunahme an Frische und eine Hebung der Stimmungssituation ein. Der Wirkungsbeginn nach Einnahme der Substanz ist gegenüber Tradon^(R) etwas verzögert und erfolgt weniger abrupt. Bei echten Psychosen zeigt 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrroli-dino-n-pentan-hydrochlorid ebenso wie Tradon^(R) keinen therapeutischen Effekt.

b) Anwendungsgebiete

Die Indikationsgebiete der Substanz fallen weitgehend mit denen des Tradons zusammen. Allgemein ist es indiziert bei Krankheitsbildern, die mit einer Minderung der Vitalität, des Antriebs und der Affektivität einhergehen. Exogene Depressionen werden günstig beeinflusst. Eine Kombination mit Neurepletika zur Einschränkung der mit deren Medikation verbundenen Übersedation wird empfohlen.

Die Dosierung erfolgt am besten im Beginn der Therapie mit einer Einzeldosis von 5 mg, die 3-4 mal täglich gegeben wird. In den folgenden Tagen wird sie schrittweise in Abhängigkeit von den Ergebnissen um jeweils 5 mg pro Dosis erhöht. Die optimale Dosierung liegt im allgemeinen bei 40-80 mg pro Tag. Eine abendliche Verabreichung ist wegen Schlafstörungen besser zu vermeiden. Den außerordentlich bitteren Geschmack der Substanz unterdrückt man durch Beimischung von Geschmackskorrigentien.

c) Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit von 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid wird als ausgesprochen gut beurteilt (B.KNICK). Dosen über 120 mg pro Tag führen mitunter zu rauschartigen Zuständen mit vegetativen Begleiterscheinungen,

die nach Minderung der Dosis rasch wieder abklingen. Klinisch-chemische Kontrollen zeigen keine Änderungen der Normalwerte auch bei länger dauernder Verabreichung der Substanz. Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Blutdruck, Pulsfrequenz und EKG blieben unbeeinflusst. Eine zur Sucht führende Gewöhnung wurde nicht beobachtet.

III. Tradon^(R) und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentanhydrochlorid in der Verkehrsmedizin

Die Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit durch Medikamente - sei es nun im positiven oder negativen Sinne - stellt heute innerhalb der Verkehrsmedizin ein viel diskutiertes und untersuchtes Problem dar. Speziell für die Psychotonika mit ihrem deutlichen zentralerregenden Effekt liegt doch in einer Zeit des ständigen Ansteigens des Straßenverkehrs und bei den hohen Unfallziffern durch Übermüdung die Frage sehr nahe, ob sich solche Substanzen zur Verbesserung einer abgesunkenen Leistungsfähigkeit als brauchbar erweisen könnten.

Von einem Psychotonikum sind aber, wie von jedem anderen Medikament, welches im Hinblick auf die Verkehrssicherheit untersucht wird, bestimmte Kriterien des spezifischen pharmakologischen Wirkungsbildes zu erfüllen. Sie bestehen darin, daß einerseits eine Herabsetzung der psychischen und physischen Leistungsfähigkeit unter Medikation nicht eintreten, andererseits die persönliche Eigenart und Verfassung eines Menschen nicht in dem Ausmaße verändert werden darf, in welchem eine Gefährdung der Verkehrssicherheit eintritt (B.KNICK). Neben den subjektiven Erfahrungen, die eine Beurteilung der Wirkungen eines Pharmakons auf die Verkehrssicherheit in gewisser Hinsicht erlauben, geben in erster Linie psychotechnische Testverfahren einen tieferen Einblick über die eventuellen Einflüsse eines Medikamentes auf die Gesamtpersönlichkeit.

Für Tradon^(R) wurden diesbezügliche Untersuchungen von B.KNICK und H.J.WAGNER an gesunden Probanden vorgenommen. Sie fanden für Tradon^(R), "daß eine aktuelle Steigerung der Leistungsbereitschaft von kurzer Dauer auf Kosten der Qualität unter Beeinflussung affektiver Komponenten zustandekommt." Zusammenfassend kamen die Untersucher zu dem Ergebnis, daß im Hinblick auf die nahezu unüberwindliche Schwierigkeit, einen vergleichbaren Ausgangspunkt der psychosomatischen Reaktionslage zu schaffen - da nach der Wilderschen Ausgangswertregel die psychische Wirkung eines jeden Medikamentes von der jeweiligen Ausgangslage des Probanden abhängt - "eine Aufstellung von Normen und Normreaktionen in dosisabhängiger Proportion nicht möglich erscheint." (B.Knick).

Für 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid, über welches in dieser Hinsicht noch keine Untersuchungen vorliegen, dürfte das gleiche Ergebnis zu erwarten sein, da sich diese Substanz in ihrer psychotropen Wirkung - wie schon oben ausgeführt - kaum von Tradon^(R) unterscheidet.

Abschließend wäre über die Wirkung dieser Substanzen noch anzuführen, daß nur unter gleichzeitiger Inanspruchnahme der Leistungsreserven eine Steigerung der psychischen Leistungsfähigkeit, dagegen aber keine echte physiologische Leistungssteigerung bewirken. Bei einer Einnahme über längere Zeiträume hinweg kann somit durch die Unterdrückung des normalen Müdigkeitsgefühles das gefährvolle Stadium der Übermüdung nach Erschöpfung der Leistungsreserven hervorgerufen werden.

Die Möglichkeit einer Verwendung dieser Substanzen in der Verkehrsmedizin sollte daher bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnis noch mit Zurückhaltung diskutiert werden.

IV. Eigene Untersuchungen

1. Methoden

Vorbemerkungen über die Funktionsanalyse von Herz und Kreislauf

Die heutige Klinik kennt eine große Zahl von Untersuchungsmethoden, die einen Einblick in die Funktion und den Zustand des Herz-Kreislauf-Systems ermöglichen. Es ist aber nicht verwunderlich, daß jede dieser Methoden in Betracht der komplexen Funktionsverhältnisse im Herz-Kreislauf-System nur einen bestimmten Sektor in diesem Geschehen beleuchten kann. Aus diesem Grunde läßt sich einer jeden diagnostischen Frage eine bestimmte Kategorie von Untersuchungsmethoden zuordnen. So kann man z.B. mit Hilfe des EKG einen Herzinfarkt diagnostizieren, während in der präoperativen Lungen- und Herzchirurgie der Herzkatheterismus unerlässlich ist.

Was sollte nun mit der Ergospirometrie gemessen werden und welche Indikationen lassen auf diese Methode zurückgreifen? In erster Linie gibt sie einen Einblick in die cardiopulmonale Funktion und Funktionsbreite als Ganzes unter den Bedingungen der natürlichen körperlichen Arbeit. Denn nur unter körperlicher Arbeit können wir die volle Entfaltung der Herzleistungsbreite beobachten und messen. Außerdem ermöglicht uns die Spiroergometrie eine Aussage über die Lungenfunktion. Daraus ergibt sich nun, daß die Spiroergometrie in einem gewissen Gegensatz zu anderen Untersuchungsmethoden steht, da sie uns einen Gesamtüberblick über die Leistungsbreite des Organismus vermittelt. Ihr Indikationsgebiet besteht hauptsächlich in der Erfassung der Arbeitsinsuffizienz, während die Ruheinsuffizienz anderen Methoden zugänglich ist.

Bei näherer Beschäftigung mit der Spiroergometrie stößt man auf den Begriff der "Vita maxima", einen in den 20er-

Jahren von KNIPPING und seiner Schule geprägten Ausdruck. Sie ist definiert als "der höchste Minutenwert des O_2 -Aufnahmevermögens bei von Minute zu Minute gesteigerter Arbeitsbelastung am Drehkurbelergometer" (VALENTIN).

Die Untersuchung zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme hat immer an einem mit Sauerstoff gefüllten Gerät zu erfolgen, um Einschränkungen seitens der Lunge nach Möglichkeit auszuschalten. Die beiden wichtigsten Größen für die Sauerstoffaufnahme stellen das Herzminutenvolumen und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz dar. Eine für die Vita maxima ausreichende Steigerung der beiden obengenannten Größen wird natürlich nur durch Muskelarbeit erreicht, bei der es durch erhöhten Energiebedarf zur Eröffnung neuer Kapillargebiete kommt. Die Arbeit läßt man am besten am Drehkurbelergometer ausführen, da dabei sichergestellt ist, daß der größte Teil der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur eingesetzt wird. Bei gesunden Probanden steigt die Sauerstoffaufnahme linear mit dem Herzminutenvolumen an. Mit dem Erreichen einer bestimmten Belastungsstufe nimmt die Atmung weiter zu, ohne daß eine Steigerung der O_2 -Aufnahme erfolgt: Das maximale O_2 -Aufnahmevermögen ist erreicht. Man sieht daraus, daß die Vita maxima innerhalb des Bereiches der körperlichen Endbelastung liegen muß. Als objektives Maß für diese Auslastung hat man eine Pulsfrequenz von mindestens 150 Schlägen pro Minute - sofort nach der Arbeit gemessen - vereinbart. Durch eine große Zahl von Untersuchungen wurden für die verschiedenen Altersgruppen Normalwerte aufgestellt (siehe Abb.1).

a) Spiroergometrie-Methodik

Um zu einem ausreichenden Einblick in die cardiopulmonale Funktion zu gelangen, bietet sich - nach dem oben Gesagten - als Methode der Wahl die Spiroergometrie im Bereich der Vita maxima an.

Zu ihrer Messung diente uns ein Knipping-Apparat, Aufbaustufe D, von der Firma Dargatz in Hamburg. Die Spirometerglocke war gefüllt mit reinem Sauerstoff. Der Gasbalancier, der Nachfüllgasometer und die Stabilisiergasometerglocke waren vom System abgeschaltet. Der Proband atmete unter einer dicht abschließenden Gesichtsmaske Sauerstoff mit Unterstützung der Umwälzpumpe aus der Spirometerglocke. Die ausgeatmete Luft wurde direkt über einen CO_2 -Adsorber geführt, so daß das Gasvolumen in der Spirometerglocke entsprechend dem Sauerstoffverbrauch abnahm und die kymographisch aufgezeichnete Atmungskurve kontinuierlich anstieg. Aus der Steigerung der Kurve war der Sauerstoffverbrauch pro Minute abzulesen. Im einfachen Blindversuch wurden zwei Messungen durchgeführt. Im ersten Versuch waren unter Sauerstoffatmung die Atemgrößen, wie Atemminutenvolumen, Atemzeitquotient, Vitalkapazität, Sekundenkapazität (TIFFENEAU) und Atemgrenzwert zu bestimmen. Fortlaufend schloß sich der Belastungsversuch am Drehkurbelergometer an. Der Proband hatte eine gleichbleibende Drehzahl von 40 Umdrehungen pro Minute aufrechtzuerhalten. Je nach Kräftezustand und Konstitution der Versuchspersonen begann die Belastung mit 30 bzw. 60 Watt und steigerte sich durch Abbremsung des Ergometers von Minute zu Minute um 30 Watt bis zur Auslastung. Unmittelbar nach Versuchsende wurde die Pulsfrequenz ermittelt. Unter gleichen Bedingungen schloß sich am nächsten Tag der Belastungsversuch nach Medikation der Testsubstanz an.

b) Reaktionsgerät nach RIEFFERT

Leistungstest am Reaktionsgerät nach RIEFFERT, die nur eine ergänzende Kontrolle der psychotropen Wirkung von Tradon^(R) und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentanhydrochlorid unter verkehrsmedizinischen Gesichtspunkten sein sollten, bildeten den Abschluß der Versuchsreihe.

Bei solchen Untersuchungen ist es natürlich ungleich schwieriger, auch nur annähernd gleiche Versuchsbedingungen einzuhalten, da die gleiche psychische Verfassung des einzelnen von Versuch zu Versuch kaum zu erhoffen ist, sie aber gerade hier einen entscheidenden Einfluß auf die Ergebnisse haben kann.

Der Proband hatte akustische und optische Signale durch Betätigung zugeordneter Hebel und Pedale zu beantworten. Die Signale erfolgten in einer Frequenz von 28 in 45 Sekunden. Erfolgte die Antwort nicht innerhalb einer vorgeschriebenen Zeitspanne, oder wurde eine dem vorgegebenen Signal nicht entsprechende Reaktion ausgeführt, so wurde der Fehler von dem eingebauten Zählwerk registriert.

Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Übung allein möglichst einzuschränken, lag zwischen den beiden erforderlichen Versuchen eine längere Zeitspanne. Die äußeren Bedingungen, wie sie durch Tageszeit, Schlaf und Nahrungsaufnahme gegeben sind, waren nach Möglichkeit zu reproduzieren.

Damit jeder Proband sich genügend mit dem Gerät vertraut machen konnte, wurden bei jedem Versuch nach einer bestimmten, vorgegebenen Einarbeitungszeit die letzten Durchgänge registriert, ohne den Probanden auf den Beginn der Registrierung aufmerksam zu machen. Es ist anzunehmen, daß durch diese Maßnahmen die Reaktionsnorm des Untersuchten erreicht war, so daß eine weitere Übung in dem z.Zt. laufenden Versuch ohne Einfluß auf die Ergebnisse blieb. Außerdem konnten bei der eben genannten Methode der übergangslosen Registrierung Änderungen der Ergebnisse durch psychische Spannungen möglichst gering gehalten werden.

c) Klinische Prüfung und Selbstversuch

Im Zusammenhang mit allen Untersuchungen bot sich gleichzeitig die Möglichkeit, eine klinische Prüfung von Tradon^(R) und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid in

kleinstem Rahmen vorzunehmen. Es wurde auf die spontanen Äußerungen und die Verhaltensweise der Probanden geachtet und das persönliche Befinden durch Befragen registriert. Mehrere Selbstversuche vermittelten auch einen persönlichen Eindruck von den Wirkungen dieser Substanz.

d) Versuchsgruppen

Für die ergospirometrischen Untersuchungen standen 36 kreislaufgesunde Probanden im Alter von 16 bis 64 Jahren zur Verfügung, die zur Begutachtung oder wegen leichterer Erkrankungen kurzfristige Klinikaufnahme gefunden hatten. Die restlichen 21 requirierten sich aus Studenten und Ärzten. Zur Kontrolle der Kreislauffunktion wurden die gefundenen Werte der Vita maxima mit den altersentsprechenden Sollwerten in dem nachstehenden Schaubild verglichen (Abb.1).

Aus dem Diagramm ist zu ersehen, daß bei keinem der Probanden eine Kreislaufinsuffizienz vorliegt, die nach Angaben der Literatur bei einer Vita maxima von 1000 bis 1500 ml O₂ liegt (ROSSIER, BÜHLMANN und WIESINGER).

Tradon^(R) und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentanhydrochlorid standen in Tablettenform zur Verfügung. Der Gehalt an wirksamer Substanz betrug pro Tablette bei ersterem 20 mg, bei letzterem 5 mg. Beide Substanzen wurden 1 1/2 bis 2 Stunden vor Versuchsbeginn verabreicht. Entsprechend wurde mit den Placebo-Präparaten verfahren.

Nach den Dosierungen von Tradon^(R) zu 40 und 80 mg und von 1 -p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentanhydrochlorid zu 20 und 40 mg erfolgte die Einteilung der Probanden in 4 Gruppen. Auf die jeweiligen Gruppen entfiel folgende Anzahl von Probanden:

Tradon ^(R)	zu 40 mg	9 Probanden
"	zu 80 mg	7 Probanden
1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-	zu 20 mg	10 Probanden
n-pentan-hydrochlorid	zu 40 mg	10 Probanden.

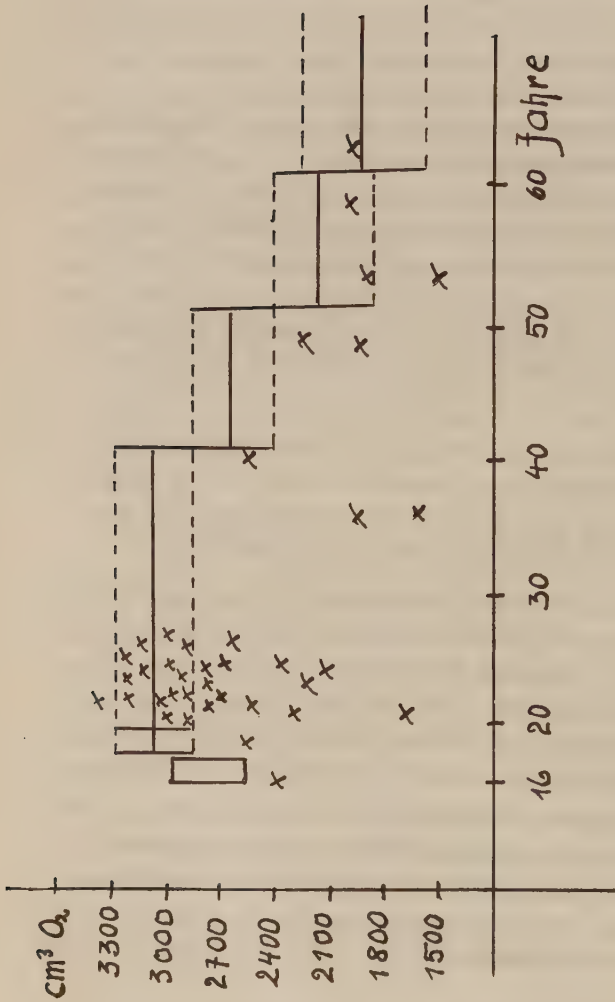


Abb. 1. Die Abszisse zeigt das Alter der Probanden in Jahren. Auf der Ordinate ist der O₂-Verbrauch in ml angegeben. Der gemessene O₂-Verbrauch unter den Bedingungen der Vita maxima ist durch "x" markiert. Nach den Angaben von ROSSIER, BÜHLMANN und WIESINGER ist der statistische Mittelwert der Vita maxima durch eine ausgezogene Linie, die Grenzen der Schwankungsbreite durch eine gestrichelte Linie gekennzeichnet.

Für die Untersuchungen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT wurde dasselbe Dosierungsschema mit Aufteilung der Probanden in 4 Gruppen vorgenommen. Getestet wurden insgesamt 14 gesunde Versuchspersonen. Entsprechend den Dosierungen ergab sich folgende Aufteilung:

Tradon ^(R)	zu 40 mg	3 Probanden
"	zu 80 mg	5 Probanden
1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-	zu 20 mg	3 Probanden
n-pentan-hydrochlorid	zu 40 mg	3 Probanden

e) Ergebnisse der klinischen Prüfung

Die Verträglichkeit von Tradon^(R) und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid war im allgemeinen gut. Übelkeit, Erbrechen und allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. In einem Falle, nach Verabreichung von 40 mg Tradon^(R), äußerte ein Patient spontan, sich müde und abgeschlagen zu fühlen; während in drei Fällen nach Verabreichung von 80 mg Tradon^(R) eine gewisse Mißlaunigkeit und Reizbarkeit zu beobachten war.

Aus den spontanen Äußerungen und dem Verhalten der Probanden während der Versuche war eindeutig zu erkennen, daß der stimulierende Effekt beider Substanzen umso stärker empfunden wurde, je größer die Ermüdung war.

An der Medizinischen Universitätsklinik in Mainz konnte B.KNICK die Eigenschaften von Tradon^(R) und Präparat Nr. 84/1983 F IV der A.Wander GmbH an einem großen Krankengut untersuchen.

Tradon^(R):

Für Tradon^(R) konnte der psychotrope Effekt dieser Substanz an folgenden Indikationsgruppen klinisch beobachtet werden.

Klinische Indikation:	Anzahl der beobachteten Kranken:
I. Geriatriische Indikationen (Altersinvolution, allgemeine Gefäßsklerose, Antriebs- und Leistungsminderung im Alter über 70 Jahren)	53
II. Präsklerose, zerebralsklerotischer Persönlichkeitsabbau bei Patienten unter 70 Jahren	27
III. Vegetative Dystonie mit Affektlabilität und allgemeiner Leistungsminderung verschiedener Altersstufen	38
IV. Chronische innere Erkrankungen mit reaktiver psychischer Beeinträchtigung, Antriebsstörungen und Leistungsminderung (chronische Polyarthritits, Spondylarthrosis, chronische Hepatopathie, Diabetes mellitus, Lungenemphysem, Cor pulmonale, chronisch-myogene Herzinsuffizienz)	33
V. Chronisch-maligne Erkrankungen (Bronchial-, Magen-, Pankreas-, Kolon- oder Prostata-Ca., Hypernephrom) mit Kachexie und sekundären psychischen Alterationen	29
VI. Adipositas (ohne objektivierbare endokrine Störungen)	5
VII. Hyperästhetisch-emotionaler Schwächezustand (Bonhoeffer) nach Infekten und Operationen	10
VIII. Relative Nebennierenrindeninsuffizienz (postoperativ, nach Infektionskrankheiten, bei Dumping-Syndrom, nach Strahlentherapie)	14
IX. Konstitutionelle Hypotonie	3
X. Addisonsche Krankheit (substituiert)	1
XI. Thyreoprive Hypothyreose	1

Besonders habe sich auf dem Gebiet der Geriatrie, soweit der psychotrope Effekt von Tradon^(R) zur Unterstützung einer spezifischen Therapie herangezogen worden sei, die langsam einsetzende Wirkung dieser Substanz bewährt, die weniger abrupt eingetreten sei als die anderer stimulierender Pharmaka wie das z.B. von der Amphetaminreihe bekannt ist. Bei dieser Erkrankungsgruppe seien die besten Therapieerfolge zu verzeichnen gewesen, da der psychotrope Effekt von Tradon^(R) in konstanter Weise zu beobachten gewesen sei.

In vergleichbarer Form habe die unterstützende Tradonbehandlung bei chronisch inneren Erkrankungen nicht maligner Genese, vegetatives Psychosyndrom und Rekonvaleszenzenzuständen, Erfolge gezeigt, indem der psychotrope Effekt von Tradon^(R) zu einer psychischen Umstimmung und Aktivierung geführt habe, die in diesen Fällen besonders wünschenswert gewesen sei, da der Standpunkt dieser meist chronisch Kranken gegenüber ihrem Krankheitszustand in positivem Sinne beeinflusst, die psychische Führung im Krankenhaus sowie eine weitere ambulante Behandlung wesentlich erleichtert habe.

Bei Patienten mit Erkrankung maligner Genese, die längere Zeit unter Tradonmedikation standen, habe sich ein konstanter psychotroper Effekt nicht erzielen lassen; doch sei auch hier die flüchtige Vitalisierung und Reaktivierung der Psyche therapeutisch als vorteilhaft anzuerkennen. Der Bedarf an Analgetika und Narkotika habe sich durch Gaben von Tradon^(R) nicht beeinflussen lassen. Auch sei das Auftreten einer Sucht durch Tradonmedikation nicht zu verzeichnen gewesen.

Präparat Nr. 84/1983 F IV der A.Wander GmbH

Bei allen mit Präparat 84/1983 F IV behandelten Kranken sei eine klar objektivierbare vermehrte Agilität, ein angenehm empfundener stimulatorischer Effekt, eine annähernd gleichmäßig gehobene Stimmungslage und eine

Steigerung der geistigen Aufnahmefähigkeit zu verzeichnen gewesen. Unter der Medikation mit dieser Substanz sei eine Förderung der abendlichen physiologischen Müdigkeit ohne Schlafstörung zu beobachten gewesen.

Auch hier hätten sich die günstigen Ergebnisse bei den geriatrischen Indikationen eingestellt, bei denen ein ausgezeichnetes Ansprechen zu registrieren sei.

Bei allgemeinem Persönlichkeitsabbau, Vitalitätsminderung im Verlaufe von chronischen Erkrankungen, bei psychoasthenischen Zuständen sowie Erschöpfungs- und Ermüdungssyndromen sei die Aktivierung und Vitalisierung der Psyche von den Patienten selbst subjektiv-kritisch sehr gewürdigt worden.

Bei vegetativ gestörten Kranken sei bei der Mehrzahl eine Normalisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus und der vegetativen Störungen eingetreten. Die bei diesen Kranken besonders quälenden und störenden Empfindungen hätten unter der Medikation mit dem Präparat 84/1983 F IV an Intensität verloren, indem sie von den Patienten psychisch leichter beherrscht und verarbeitet worden seien.

Die antidepressive Wirkung des Präparates, allerdings nicht auf echte endogene Depressionen bezogen, sei relativ gering, jedoch sei von den Patienten selbst der psychotrope Effekt dieser Substanz positiv beurteilt worden. Ein rascher Stimmungsumschlag wie bei den Thymoleptika oder den MAO-Hemmern sei bei keinem der Kranken zu registrieren gewesen.

Bei klinischen Einzelindikationen sei bis auf die subjektive Angabe einer stimulatorischen Dauerwirkung keine medikamentöse Beeinflussung feststellbar gewesen. Hypotensive Zustände hätten nicht beeinflusst werden können.

f) Ergebnisse der Selbstversuche

Nach Einnahme von 40 mg Tradon^(R) in ausgeruhtem Zustande war nur eine leichte belebende Wirkung zu verspüren, die ungefähr einer Tasse Kaffee entsprach. In ermüdetem Zustand hatte dieselbe Dosis allerdings eine ausgesprochen antriebssteigernde Wirkung zur Folge. Die gedanklichen und sprachlichen Assoziationen liefen rascher und klarer ab. Das Müdigkeitsgefühl wurde für 3-4 Stunden aufgehoben. Unangenehme Nebenwirkungen waren nicht zu verspüren.

Ein Selbstversuch mit 20 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid führte zu einem ähnlichen Ergebnis wie derjenige mit 40 mg Tradon^(R). Nach einer einmaligen Einnahme von 40 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid waren jedoch abweichende Sensationen zu verzeichnen. Es kam zu einem rauschähnlichen Zustand, der mit einer leichten Ideenflucht und einem gesteigerten Rededrang verbunden war. Innerhalb von 2 Stunden waren diese Erscheinungen wieder vollkommen abgeklungen.

g) Ergebnisse der spiroergometrischen Untersuchungen

Zunächst sei einiges über die Fehlerbreite der benutzten Methode vorangestellt. Die Ergebnisse können von zwei verschiedenen Seiten her im gewissen Umfange verfälscht werden: Einmal die Fehler, die in der Apparatur begründet sind, die zwar unvermeidbar, jedoch konstant und abwägbar sind. Sie werden mit etwa 10 % Schwankungsbreite der gemessenen Werte veranschlagt. Die andere Fehlerquelle hat ihre Ursache in der zeitlich determinierten körperlichen Verfassung des einzelnen Probanden. Man denke hier nur an den Trainingsverlust. So wird z.B. nach einer längeren Trainingsperiode eine Erhöhung der Vita maxima zu erwarten sein. Auch

der Grad der jeweiligen körperlichen Ermüdung ist zu berücksichtigen. Diese Einflüsse auf die Ergebnisse wurden weitgehend ausgeschlossen, indem sich die Untersuchungen in möglichst kurzen Abständen und unter gleichbleibenden Bedingungen folgten.

Ein positives Ergebnis am Drehkurbelergometer ist daher nur zu erwarten, wenn die Werte nach Verabreichung der Medikamente um mindestens 10 % der Ausgangswerte differieren.

Alle Probanden waren bei den Untersuchungen am Ergometer körperlich voll ausgelastet - was sich bei Kontrolle der Pulsfrequenz bestätigte, die in allen Fällen mindestens 150 betrug.

Von 9 Versuchspersonen, denen Tradon^(R) in einer Dosierung von 40 mg gegeben wurde, lagen bei drei die Mengen des verbrauchten Sauerstoffes während der Vita maxima höher als beim Versuch ohne Medikation. Die Abweichungen betrugen zwischen 2 und 31 %. Eine negative Abweichung vom Kontrollversuch war bei fünf Personen zu beobachten. Hier lagen die Abweichungen zwischen 7 und 15 %. In einem Falle war der Sauerstoffwert unter Tradon^(R) und im Kontrollversuch gleich.

Sieben Versuchspersonen erhielten 80 mg Tradon^(R). Dabei übertrafen drei ihren Kontrollversuch um Werte zwischen 3 und 11 %, während drei Probanden um 3, 11 und 9 % darunter blieben. Der Ausgangswert wurde einmal wieder erreicht.

Bei zehn Probanden wurden 20 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid verabreicht. Vier Probanden verbrauchten zwischen 2 und 9 % Sauerstoff mehr als im zugehörigen Leerversuch. Bei fünf Testpersonen fehlten 4, 5, 7, 13 und 17 % am Ausgangswert. Einmal wurde er genau wieder erreicht.

Ebenfalls bei 10 Probanden wurde eine Medikation mit 40 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid vorgenommen. Hier bewegten sich fünf Versuchspersonen mit 2 bis 15 % über ihren Ausgangswerten, während fünf andere zwischen 3 und 8 % darunter blieben. Statistisch zeigen die Ergebnisse somit keine Signifikanz.

h) Ergebnisse im Reaktionstest nach RIEFFERT

Bei drei Personen, die 40 mg Tradon^(R) erhielten, war die durchschnittliche Fehlerzahl um den Differenzbetrag von 3,7, 3,2 und 0,7 gegenüber dem Leerversuch verbessert.

80 mg Tradon^(R) wurde fünf Versuchspersonen verabreicht. Dabei zeigte sich, daß alle fünf ihre durchschnittliche Fehlerzahl um jeweils 1,2, 3,2, 5,0, 1,4 und 5,3 verbesserten.

Von drei Versuchspersonen, die 20 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid erhielten, wurde der Leerversuch um 6,4, 2 und 0,3 überboten.

Bei drei Versuchspersonen wurde unter der Medikation von 40 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid eine Abnahme der Fehlerzahl zwischen 7,1 und 3,8 Fehlern verzeichnet.

i) Diskussion der Ergebnisse

Die klinischen Prüfungen, soweit sie im Rahmen dieser Arbeit möglich waren, zeigten in ihren Resultaten im wesentlichen keine Abweichungen von den Befunden anderer Autoren.

Wie aus den nachstehenden graphischen Darstellungen der Ergebnisse, die aus den Belastungsversuchen resultieren, leicht zu ersehen ist, liegt die überwiegende Mehrzahl der gemessenen Werte nach Medikation innerhalb

der angegebenen Schwankungsbreite von 10 % der Placebo-Werte. In diesem Sinne verhalten sich beide Substanzen gleichartig. Weder für Tradon^(R) noch für 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid lassen die Ergebnisse eine weitere Differenzierung zu, so daß für keine dieser Substanzen eine spezifische Wirkung anhand der Versuchsreihen objektivierbar ist. Auch für keine Dosierung läßt sich eine gesetzmäßige Veränderung des Sauerstoffverbrauches gegenüber den Placebo-Versuchen nachweisen.

In Abb.6 auf S.41 sind die Werte der prozentualen Abweichung vom ergospirometrischen Leerwert, bezogen auf die Anzahl der Fälle, für alle einzelnen Dosierungen dargestellt. Die Darstellung zeigt, daß sich alle Meßergebnisse nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit einordnen lassen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse am Reaktionsgerät nach RIEFFERT resultiert eine allgemeine Steigerung der Reaktionsfähigkeit nach Medikation gegenüber der Ausgangssituation. Da, wie schon oben erwähnt, diese Untersuchungen nur orientierenden Charakter besaßen, wurde der Versuch einer weiteren Differenzierung der Ergebnisse unterlassen.

Die psychotrope Wirkung beider Substanzen, wie sie in der Literatur angeführt wird, kommt somit in den Resultaten des Reaktionstests zum Ausdruck.

C. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Orientierende Untersuchungen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT bestätigten die unterschiedlich agilisierende, psychotrope Wirkung von 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin.(Tradon^(R)) und 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid (Präparat Nr. 84/1983 F IV der Wander GmbH).

Ergospirometrische Untersuchungen im Bereiche der Vita maxima zeigten unter Medikation keine signifikanten Abweichungen gegenüber dem Placebo-Wert.

Über klinische Ergebnisse mit diesen Substanzen wurde eingehend berichtet.

D. A n h a n g

Belastungen mit 40 mg Tradon^(R)

Anzahl	Alter	Sollwerte	Istwert		Differenz	
			Leerwert	Belastung	absolut	%
1.	16	2680	2400	2550	+150	+ 6
2.	64	1850	1950	1950	0	0
3.	48	2630	2150	2200	+ 50	+ 2
4.	36	3020	1600	2100	+500	+31
5.	54	2140	2050	1900	-150	- 7
6.	48	2630	2000	1750	-250	-13
7.	40	2630	2550	2150	-400	-15
8.	22	2010	1600	1550	- 50	- 3
9.	24	3020	3000	2800	-200	- 7

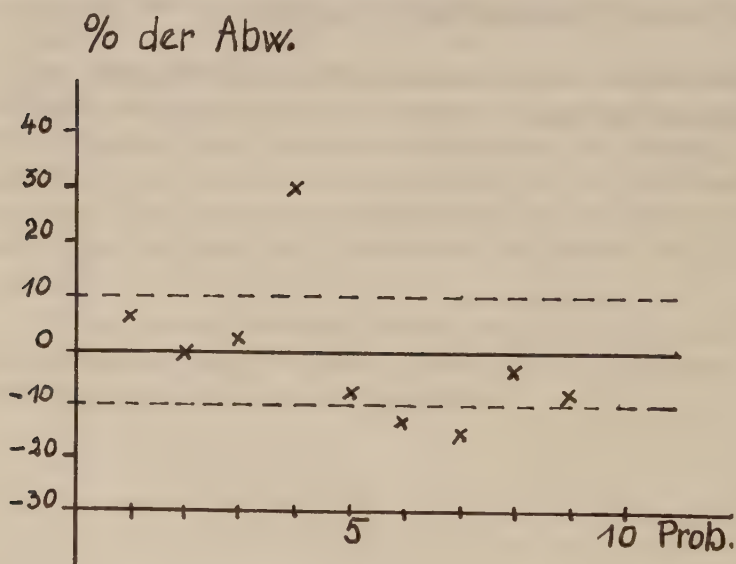


Abb.2. Zusammenstellung der prozentualen Abweichungen bei Belastungen mit 40 mg Tradon^(R).
Erklärungen zu dem Schaubild siehe S. 40.

Belastungen mit 80 mg Tradon^(R)

Anzahl	Alter	Sollwerte	Istwert		Differenz	
			Leerwert	Belastung	absolut	%
1.	59	1430	1900	1850	- 50	- 3
2.	21	3020	3150	3250	+100	+ 3
3.	20	3020	2850	3150	+300	+11
4.	24	3020	2950	3100	+150	+ 5
5.	24	3020	3000	3000	0	0
6.	24	3020	2800	2500	-300	-11
7.	24	3020	3200	2900	-300	- 9

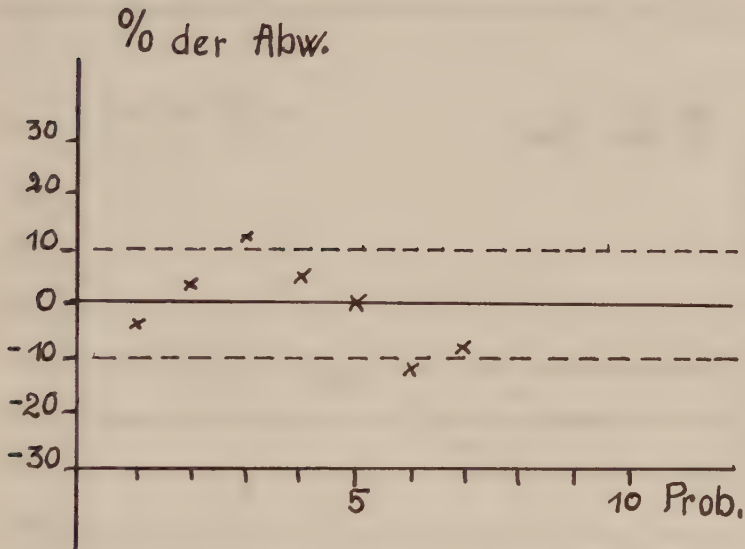


Abb.3. Zusammenstellung der prozentualen Abweichungen bei Belastungen mit 80 mg Tradon^(R).

Erklärungen zu dem Schaubild siehe S.40.

Belastungen mit 20 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid

Anzahl	Alter	Sollwerte	Istwert		Differenz	
			Leerwert	Belastung	absolut	%
1.	53	2140	1500	1400	-100	- 7
2.	23	3020	2350	2400	+ 50	+ 2
3.	35	3020	1900	1900	0	0
4.	22	3020	2100	2200	+100	+ 5
5.	23	3020	2750	2600	-150	- 5
6.	24	3020	3000	3050	+ 50	+ 2
7.	20	3020	2850	3100	+250	+ 9
8.	21	3020	3150	2600	-550	-17
9.	24	3020	3200	2800	-400	-13
10.	24	3020	2800	2700	-100	- 4

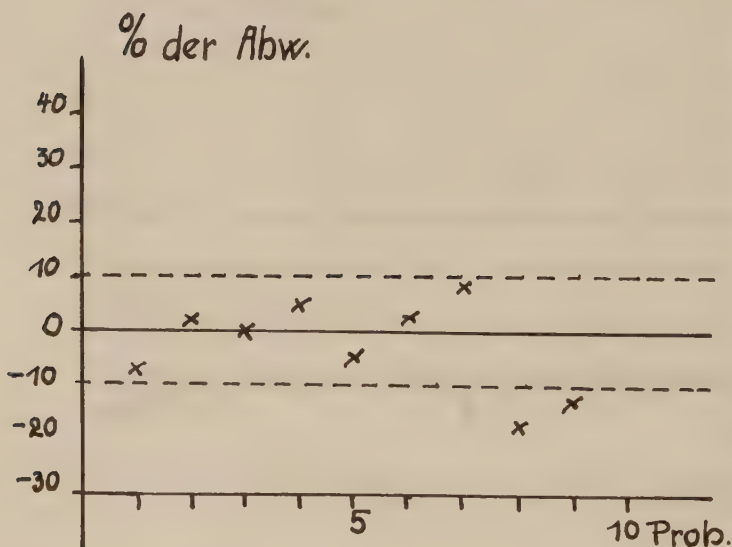


Abb.4. Zusammenstellung der prozentualen Abweichungen bei Belastungen mit 20 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid.
Erklärungen zu dem Schaubild siehe S.40 .

Belastungen mit 40 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-2-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid

Anzahl	Alter	Sollwerte	Istwert		Differenz	
			Leerwert	Belastung	absolut	%
1.	21	3020	2900	2950	+ 50	+ 2
2.	24	3020	2800	2600	-200	- 7
3.	24	3020	3000	2900	-100	- 3
4.	21	3020	3150	2900	-250	- 8
5.	24	3020	2900	2800	-100	- 3
6.	20	3020	2850	3000	+150	+ 5
7.	24	3020	2950	3350	+400	+14
8.	24	3020	2600	3000	+400	+15
9.	21	3020	3450	3500	+ 50	+ 2
10.	24	3020	3200	2950	-250	- 8

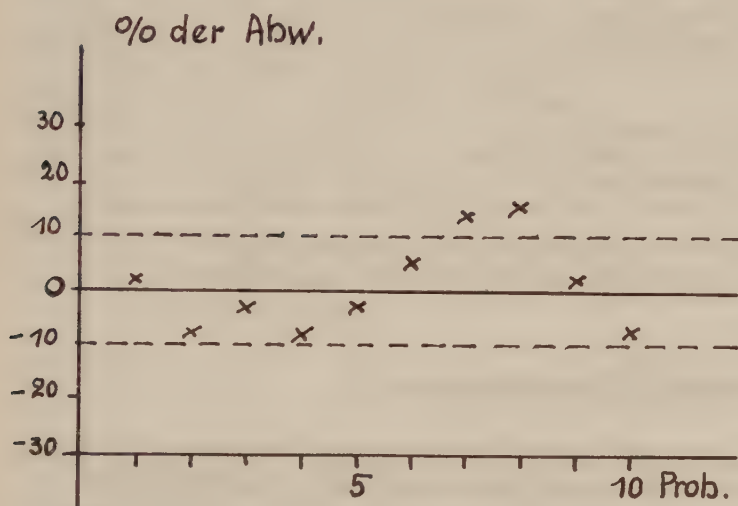


Abb. 5. Zusammenstellung der prozentualen Abweichungen bei Belastungen mit 40 mg 1-p-Tolyl-1-oxo-pyrrolidino-n-pentan-hydrochlorid.
Erklärungen zu dem Schaubild siehe S. 40 .

Durchschnittliche Fehlerzahl

	Anzahl	Leer- versuch	Belastungs- versuch
Tradon ^(R) 40 mg	1	3,7	1
	2	3,2	1
	3	4,2	3,5
Tradon ^(R) 80 mg	1	3,2	2
	2	7,2	4
	3	12,8	7,8
	4	3,7	2,3
	5	9,3	4
1-p-Tolyl-1-oxo-2- pyrrolidino-n-pen- tan-hydrochlorid 20 mg	1	9,3	2,9
	2	3,2	1,2
	3	3,7	3,4
1-p-Tolyl-1-oxo-2- pyrrolidino-n-pen- tan-hydrochlorid 40 mg	1	9,3	2,2
	2	7,2	3,3
	3	5,6	1,8

Die Unterschiede sind statistisch signifikant.

Erklärungen zu den Abbildungen 2-5

Die Abszisse zeigt die Anzahl der Probanden, die Ordinate die prozentuale Abweichung vom O₂-Verbrauch des Kontrollversuches unter den Bedingungen der Vita maxima. Die gestrichelten Linien stellen die angegebene Fehlerbreite von 10 % dar. Die in jedem Belastungsversuch ermittelten Prozentwerte der Abweichung vom Kontrollversuch sind durch "x" markiert.

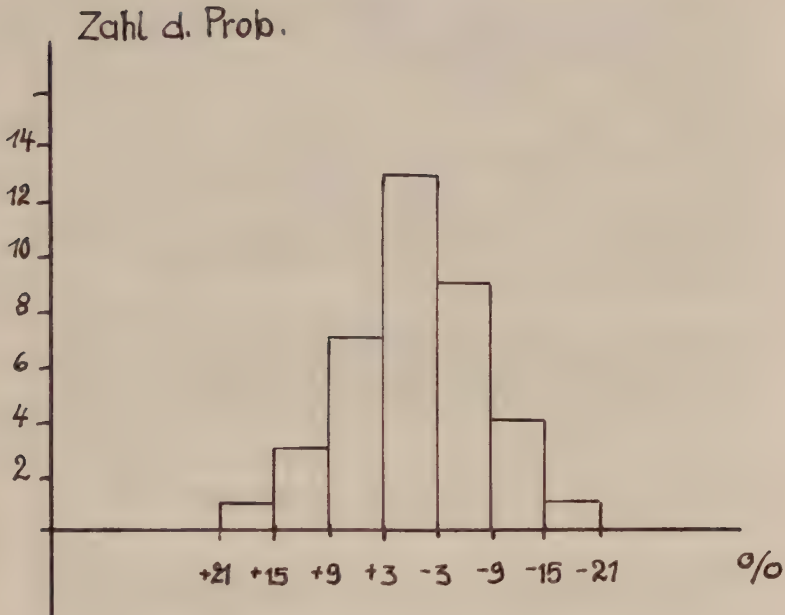


Abb.6. In der obenstehenden Abbildung sind die Werte der prozentualen Abweichung vom ergospirometrischen Leerwert, bezogen auf die Anzahl der Fälle, für alle einzelnen Dosierungen dargestellt. Auf der Abszisse ist die prozentuale Abweichung vom Kontrollwert und auf der Ordinate die Anzahl der Probanden aufgetragen. Die Höhe der Säulen zeigt die Anzahl der Probanden für einen bestimmten Abweichungsbereich, der durch die Breite der Säulen abgegrenzt wird.

L i t e r a t u r

- 1) Bartels, H., Hertz, C.W., Rodewald, G., Schwab, M.:
Lungenfunktionsprüfungen, Methoden und Beispiele
klinischer Anwendung.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1959.
- 2) Börger, H.H.:
Die Reaktivierung der Psyche als medikamentöses Problem unter Berücksichtigung von Erfahrungen mit dem Psychotonikum Captagon(R).
Med.Welt 9 (1962), 483.
- 3) Boor, W. de:
Pharmakopsychologie und Psychopathologie.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.
- 4) Bunka, H.:
Zur Frage der psychischen und physischen Leistungsstimulation in der frauenärztlichen Praxis.
Med.Klin. 22 (1959), 1055.
- 5) Brüner, H., Jovy, D., Klein, K.E.:
Ein objektives Meßverfahren zur Feststellung der psychomotorischen Leistungsbereitschaft.
Internationale Zeitschrift für angewandte Physiologie einschließlich Arbeitsphysiologie 18 (1960), 306.
- 6) Clauser, G., Klein, H.:
Kritische Übersicht über das Placebo-Problem.
Münch.med.Wschr. 24 (1957), 896.
- 7) Feldmann, H.S.:
Untersuchungen über ein neues Psychoenergetikum.
Med.Klin. 22 (1961), 967.
- 8) Franke, E.A.:
Erfahrungen mit 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin bei psychisch Kranken.
Med.Klin. 46 (1959), 2080.
- 9) Gravenstein, J.S.:
Das Leermittel (Placebo) in der klinischen Pharmakologie.
Arzneimittelforsch. 6 (1956), 621.
- 10) Heinrich, K.:
Neue Behandlungsmöglichkeiten psychischer Störungen.
Die Umschau in Wissenschaft und Technik 4 (1962), 108.
- 11) Hippius, H.:
Klinische Indikationen der Modernen psychiatrischen Pharmakotherapie.
Dtsch.med.J. 16 (1961), 524.

- 12) Hippus, H. und Korenke, H.D.:
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka.
Internist 1 (1960), 461.
- 13) Jacobi, J., Ilker, H.G., Pietrucha, L.:
Wert und Gefahr moderner Medikamente mit zentraler Wirkung.
Münch.med.Wschr. 38 (1958), 1430.
- 14) Janz, H.W.:
Medikamentöse Beeinflussung der Psyche - Ein Problem unserer Zeit.
Sonderdruck aus 'Ärztliche Mitteilungen', Deutsches Ärzteblatt 23 (1959), 6.
- 15) Jost, F. und Tuba, J.:
Zur mehrdimensionalen Diagnostik und Therapie der vegetativen Erschöpfungssyndrome.
Ärztl.Praxis 15 (1960), 807.
- 16) Klepzig, H.:
Die Funktionsdiagnostik des Herzens.
Fünftes Freiburger Symposium an der Med. Universitätsklinik vom 6. bis 8. Juni 1957. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- 17) Knick, B.:
Die verkehrsmedizinische Bedeutung psychotroper Pharmaka.
Hefte Unfallhk. Berlin 71 (1962), 140.
- 18) Knick, B.:
Pharmakologischer Bericht und Berichte über klinische Untersuchungen des Präparates 84/F 1983 von der Wander GmbH.
Publikation in Vorbereitung.
- 19) Knick, B.:
5-Phenyl-2-imino-4-oxazolidin (Tradon^R) als aktivierendes Psychopharmakon bei Indikationen der Inneren Medizin.
Münch.med.Wschr. 43 (1960), 2102.
- 20) Knick, B. und Wagner, H.J.:
Beachtung verkehrsmedizinischer Gesichtspunkte bei Verordnung von Psychopharmaka.
'Ärztliche Mitteilungen'. Deutsches Ärzteblatt 46. Jahrgang 35 (1961), 1952.
- 21) Kuschinsky, G.:
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
Stuttgart: Georg Thieme 1963.

- 22) Kuschinsky, G.:
Über die Beurteilung der Wirkung neuer Arzneimittel.
Dtsch.med.Wschr. 80 (1955), 1287.
- 23) Lienert, G.A. und Janke, W.:
Pharmakopsychologische Untersuchung über 5-Phenyl-
2-imino-4-oxo-oxazolidin.
Arzneimittel-Forschung 7 (1957).
- 24) Lippert, H.:
Einführung in die Pharmakopsychologie.
Bern und Stuttgart 1959.
- 25) Martini, P.:
Die unwissentliche Versuchsanordnung und der
doppelte Blindversuch.
Dtsch.med.Wschr. 82 (1957), 597
- 26) Martini, P.:
Methodenlehre therapeutisch-klinischer Forschung.
Heidelberg 1953.
- 27) Meng, H., Jöel, Ch.A. u.a.:
Psyche und Hormon. Einführung in die endokrine
Psychosomatik, psychoanalytische Klinik und
Lehre vom Stress.
Bern 1960.
- 28) Moller, K.:
Pharmakologie.
Basel 1961.
- 29) Pflanz, M.:
Arzneimittelbehandlung und Psychotherapie, in:
Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie.
München-Berlin 1958.
- 30) Poldinger, W. und Schmidlin, P.:
Index Psychopharmacorum.
Bern und Stuttgart 1959.
- 31) Radmayer, E.:
Suchtgefährdung durch Preludin^R.
Wien.Klin.Wschr. 24 (1960), 441.
- 32) Radtke, H.:
Die Wirkung von 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin
auf die Hirnaktion des Menschen.
Nervenarzt, Berlin 3 (1960), 136.
- 33) Rieffert zitiert nach Simoneit, M.:
Charakterologische Auswertung von Reaktionsprü-
fungen.
Arch.ges.Psychol. 83 (1932), 357.

- 34) Rossier, P.H., Bühlmann, A. und Wiesinger, K.:
Physiologie und Pathologie der Atmung!
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.
- 35) Schulz, E.:
Intoxikationspsychosen bei Prostituierten nach
Preludinmißbrauch.
Öff.Gesundh.-Dienst 7 (1961), 288.
- 36) Selbach, H.:
Über die vegetative Dynamik in der psychiatrischen
Pharmakotherapie.
Dtsch.med.J. 16 (1961), 524.
- 37) Wagner, H.J.:
Die medikamentöse Beeinflussung der Leistungs-
fähigkeit und ihre Bedeutung für die Verkehrs-
sicherheit.
Münch.med.Wschr. 7 (1959), 275.
- 38) Zgaga, N.:
"Tradon(R) in der Psychiatrie."
Wien.med.Wschr. 35 (1961), 567.
- 39) Ziolkow, H.U.:
Subjektive Faktoren der psychiatrischen Pharmako-
therapie.
Dtsch.med.J. 16 (1961), 533.

L e b e n s l a u f

Am 22. Februar 1938 wurde ich in Mainz als Sohn des praktischen Arztes Ludwig Blümler und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Haas, geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit trat ich 1949 in das Immanuel Kant-Gymnasium zu Rüsselsheim ein, wo ich 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1958 begann ich mein medizinisches Studium an der Universität Tübingen und legte dort im Frühjahr 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. In den weiteren Semestern studierte ich in Mainz, wo ich im Herbst 1960 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1963/64 legte ich mein medizinisches Staatsexamen ebenfalls an der Universität Mainz ab.

Offsetdruck: E. Lokay, 6101 Reinheim/Odw., Ruf 06162/343